

554155

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
27 novembre 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/097033 A2**

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 31/202
- (21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR03/01544
- (22) Date de dépôt international : 22 mai 2003 (22.05.2003)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
02/06205 22 mai 2002 (22.05.2002) FR
- (74) Mandataire : **BURTIN, Jean-François**; Cabinet Gefib,  
55, rue Aristide Briand, F-92309 Levallois-Perret (FR).
- (81) États désignés (*national*) : AE, AL, AU, BA, BR, BY, BZ,  
CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, HR, ID, IL, IN, IS,  
JP, KR, LK, LR, LT, MA, MG, MX, NO, NZ, OM, PH, PT,  
RU, TN, UA, US, VN, YU, ZA.
- (84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **SYNER-  
GIA HOLDING [CH/CH]**; 7, avenue de la Gare, CH-1860  
Aigle (CH).
- (72) Inventeur; et
- (75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : **PREDAL,  
Ludovic [FR/FR]**; 168, cours Fauriel, F-42015 Saint-Eti-  
enne Cedex 2 (FR).
- Publiée :  
— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport*
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

(54) Title: NOVEL NEUTRACETICAL AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND THEIR USES

(54) Titre : NOUVELLE COMPOSITIONS NEUTRACEUTIQUES ET PHARMACEUTIQUES ET LEURS UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention concerns the field of organic chemistry and more particularly the field of polyunsaturated fatty acids. The invention specifically relates to nutraceutical or pharmaceutical compositions rich in unsaturated fatty acids characterized in that they contain  $\alpha$ -linoleic acid in free or combined form, associated with fatty acids with five double bonds and with fatty acids with six double bonds, mixed with a suitable excipient or support for delivery through the digestive route. Said compositions are used for preventing or treating cardiovascular diseases in man or animal in a dosage ranging between 800 to 1000 mg of  $\alpha$ -linoleic acid, 80 and 120 mg of eicosapentaenoic acid and 250 and 300 mg of docosahexaenoic acid.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte au domaine de la chimie organique et plus particulièrement au domaine des acides gras poly-insaturés. L'invention se rapporte spécifiquement à des compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques riches en acides gras non saturés caractérisées en ce qu'elles renferment de l'acide  $\alpha$ -linoléique sous forme libre ou combinée, associé à des acides gras à cinq double liaisons et à des acides gras à six double liaisons, en mélange avec un excipient ou un véhicule approprié pour l'adminis-tration par voie digestive. Utilisation pour la prévention ou le traitement des maladies cardio-vasculaires chez l'homme ou l'animal à une dose s'échelonnant de 800 à 1.000 mg d'acide  $\alpha$ -linoléique, de 80 à 120 mg d'acide eicosapentaénoïque et de 250 à 300 mg d'acide docosahexaénoïque.

WO 03/097033 A2

NOUVELLES COMPOSITIONS NUTRACEUTIQUES ET PHARMACEUTIQUES  
ET LEURS UTILISATIONS

La présente invention s'adresse au domaine de la chimie organique et plus particulièrement au  
5 domaine des acides gras polyinsaturés.

La présente invention se rapporte à des compositions pharmaceutiques ou nutraceutiques  
riches en acides gras non saturés destinées à prévenir ou à traiter les maladies cardio-  
vasculaires chez l'homme ou l'animal.

10

Elle a spécifiquement pour objet des compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques riches  
en acides gras non saturés caractérisées en ce qu'elles renferment de l'acide  $\alpha$ -linolénique sous  
forme libre ou combinée, associé à des acides gras à cinq ou à six doubles liaisons.

15 L'invention concerne effectivement un produit naturel riche en acide  $\alpha$ -linolénique tel qu'une  
huile végétale, et plus précisément l'huile de pépins de kiwi, l'huile de lin, l'huile de  
caméline...

L'acide  $\alpha$ -linolénique peut également être employé sous forme de produit chimique pur ou  
20 sous forme de sels notamment le sel de sodium ou le sel de calcium ou encore sous forme d'un  
ester comme l' $\alpha$ -linolénate de méthyle, d'éthyle ou de glycéryle ou sous forme d'adsorbat dans  
un dérivé cellulosique tel que l'hydroxyéthyl cellulose, l'hydroxypropyl méthyl cellulose ou  
bien encore dans les cyclo dextrines.

25 Les acides gras à cinq double liaisons sont typiquement l'acide eicosapentaénoïque que l'on  
trouve en abondance dans les huiles de poisson comme les huiles de flétan, de foie de morue,  
d'aiglefin, de thon, de sardine ou de requin...

Les acides à six double liaisons sont tirés également des huiles de poisson qui sont riches  
30 notamment en acide docosahexaénoïque. Une source bien connue d'un tel acide gras est l'huile  
de thon ou l'huile de sardine...

Les acides gras polyinsaturés peuvent exister également sous forme de concentrés, obtenus notamment par distillation moléculaire d'huiles, permettant ainsi de produire des préparations contenant jusqu'à 50 % d'un acide gras spécifique.

5 Les acides gras polyinsaturés peuvent encore être obtenus par extraction par fluide supercritique d'huiles, en utilisant des variations de pression. On peut ainsi obtenir électivement les acides gras polyinsaturés (voir brevet français 2.637.910, N.Hagsma et al. J.Am. Oil Chem Soc. 59(1982) 147).

10 On peut encore concentrer des huiles de Ribès et notamment des huiles de pépins de cassis ou de groseilles en acide  $\alpha$ -linoléinique, par formation d'un complexe solide avec l'urée.

Il est également possible d'enrichir les huiles de poisson en acide eicosapentaénoïque ou en acide docosahexaénoïque par formation d'un complexe avec l'urée (voir demande de brevet  
15 européen A1-96 904125.0)..

Il est possible de mélanger plusieurs huiles de poisson dans les compositions selon l'invention de manière à augmenter les proportions d'acide eicosapentaénoïque ou d'acide docosahexaénoïque. L'huile de requin ou l'huile de sardine constitue à cet égard une source  
20 précieuse en ces acides gras très insaturés.

Les compositions selon l'invention se caractérisent par un rapport déterminé entre les différents acides gras dans le mélange. L'acide  $\alpha$ -linoléinique est présent d'une manière majoritaire à des concentrations allant de 70 à 90 % de la masse totale, l'acide eicosapenta-  
25 énoïque est présent de 10 à 20 % de la masse totale et l'acide docosahexaénoïque à raison de 25 à 35 % de la masse totale des acides gras.

Typiquement une préparation selon l'invention, contient de 800 à 1000 mg d'acide  $\alpha$ -linoléinique, de 80 à 120 mg d'acide eicosapentaénoïque et de 250 à 300 mg d'acide  
30 docosahexaénoïque. Par prise unitaire, la teneur en acide  $\gamma$ -linoléinique éventuellement pourra se situer entre 100 et 120 mg par préparation selon l'invention.

A titre d'exemple, on a déjà décrit des associations contenant différents acides gras polyinsaturés comme par exemple un granulé contenant de 2 à 7 % d'huile marine ou végétale renfermant de l'acide  $\gamma$ -linolénique, de l'acide eicosapentaénoïque et/ou de l'acide docosahexaénoïque ainsi que d'autres huiles associées à un véhicule soluble dans l'eau. Ces  
5 granulés sont ensuite utilisés sous forme de comprimés, en pharmacie, comme suppléments alimentaires, comme produits alimentaires et comme nourriture pour le bétail (voir brevet EP266.323).

On a également décrit l'utilisation d'acides gras comme l'acide  $\gamma$ -linolénique et/ou ses  
10 métabolites essentiels et en particulier l'acide dihomogammalinolénique et/ou de l'acide eicosapentaénoïque, de l'acide stéaridonique, de l'acide docosahexaénoïque (DHA) ou de l'acide eicosapentaénoïque (20 - 5 n-3) dans laquelle les acides gras polyinsaturés sont utilisés tels quels ou sous forme de sel ou sous une autre forme acceptable d'un point de vue pharmacologique, pour préparer un médicament destiné à traiter ou à prévenir une  
15 calcification anormale des tissus mous et des vaisseaux chez l'homme et l'animal (voir brevet EP585 027A1).

Cependant, aucun de ces documents ne décrit l'association de l'acide  $\alpha$ -linolénique avec ces  
20 deux acides gras polyinsaturés tirés des huiles de poisson. L'acide  $\alpha$ -linolénique joue un rôle très différent car il ne donne pas naissance à des prostaglandines, mais conduit par action de desaturases et d'élongases spécifiques, à des acides gras polyinsaturés de la série n-3 de poids moléculaire plus élevé.

Le problème d'une telle composition selon l'invention a été de trouver une matière première  
25 contenant des quantités importantes d'acide  $\alpha$ -linolénique, de préférence supérieure à 50 % de la masse d'huile. L'huile de pépins de kiwi, de lin ou de caméline constitue principalement une telle source en acide  $\alpha$ -linolénique.

L'huile de pépins de kiwi est une matière première abondante tirée des graines de kiwi soit par  
30 extraction spécifique sans solvant, soit par épuisement par solvant. L'apport quotidien recommandé en acide  $\alpha$ -linolénique est d'environ 2 g par jour. La quantité d'huile de pépins de kiwi à consommer pour atteindre cette dose quotidienne est de 3 ml au total.

Les compositions selon l'invention trouvent une utilisation précieuse en thérapeutique et en diététique pour la prévention et le traitement de l'arthéromatose. L'intérêt pour les acides gras polyinsaturés résulte d'une étude épidémiologique menée par des scientifiques danois sur un échantillon de population esquimo du Groenland dont le taux de maladies cardio-coronaires est particulièrement bas. Cet effet a pu être attribué aux acides gras polyinsaturés (EPA et DHA en particulier) d'origine marine incorporées dans leur nourriture.

Les compositions selon l'invention, sont administrées sous forme de capsules renfermant jusqu'à 1.500 mg de composés huileux, donnés à raison de 1 à 3 capsules par jour.

Elles peuvent également se présenter sous forme de granulés, de poudres sur un support pulvérulent ou sous forme d'émulsions buvables. Le problème posé pour la réalisation de telles compositions est de les mettre à l'abri de l'oxydation par l'oxygène atmosphérique et des effets de décomposition par la lumière. L'utilisation de verres teintés, de capsules colorées en réduit les effets. L'addition d'un anti-oxydant naturel comme les tocophérols, ou synthétique comme le BHA ou le TBA évite les phénomènes d'oxydation ou de peroxydation.

Une composition préférée selon l'invention est celle qui contient pour une capsule de 1.500 mg, 900 mg d'acide  $\alpha$ -linoléinique, 100 mg d'EPA, 270 mg de DHA et éventuellement 115 mg d'acide  $\gamma$ -linoléinique, le complément étant formé d'une huile neutre qui ne rancit pas.

Les exemples suivants servent à illustrer l'invention.

Ils ne la limitent en aucune façon.

#### **EXEMPLE 1**

##### **Capsules molles d'acide $\alpha$ -linoléinique**

Huile de pépins de kiwi correspondant à 900 mg d'acide  $\alpha$ -linoléinique

Huile de sardine correspondant à 100 mg d'acide eicosapentaénoïque

Huile de thon correspondant à 270 mg d'acide docosahexaénoïque

Huile de bourrache correspondant à 115 mg d'acide  $\gamma$ -linoléinique

Huile d'amandes qs pour une capsule pesant 1.500 mg

**EXEMPLE 2****Capsules molles d'acide  $\alpha$ -linolénique**

Huile de pépins de kiwi en quantité correspondant à 1.000 mg d'acide  $\alpha$ -linolénique.

Concentré de triglycérides d'acide eicosapentaénoïque et d'acide docosahexaénoïque  
5 correspondant à 80 mg d'acide eicosapentaénoïque et à 300 mg d'acide docosahexaénoïque.

Huile d'arachide en quantité suffisante pour une capsule molle de 1.500 mg.

**EXEMPLE 3****Capsules molles d'acide  $\alpha$ -linolénique**

10 Huile de pépins de kiwi en quantité correspondant à 800 mg d'acide  $\alpha$ -linolénique

Concentré d'huile de sardine correspondant à 80 mg d'acide eicosapentaénoïque

Concentré d'huile de flétan correspondant à 300 mg d'acide docosahexaénoïque

Huile de graines de coton en quantité suffisante pour une capsule molle de 1.500 mg

15 **EXEMPLE 4**

**Emulsion buvable d'acide  $\alpha$ -linolénique**

Huile de pépins de kiwi correspondant à 800 mg d'acide  $\alpha$ -linolénique

Huile de sardines correspondant à 100 mg d'acide eicosapentaénoïque

Huile de requin correspondant à 200 mg d'acide docosahexaénoïque

20 Huile de maïs 10 ml

Polysorbate 60 8 ml

Sirop de glucose 20 ml

Eau qsp 100 ml

Arôme abricot qs

25

**EXEMPLE 5****Emulsion buvable d'acide  $\alpha$ -linolénique**

Huile de pépins de kiwi 25 g

Huile de sardines 12 g

30 Huile de thon 20 g

Stéarate de poly éthylène glycol 2 g

Poly éthylène glycol 12 g

Terbutyl hydroxyanisole 1 g

Arôme qs

Ethanol 20 g

Eau qsp 100 g

---

## REVENDICATIONS

1. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques riches en acides gras non saturés caractérisées en ce qu'elles renferment de l'acide  $\alpha$ -linolénique sous forme libre ou combinée à une concentration allant de 70 à 90 % de la masse totale, associée à des acides gras à cinq et à six double liaisons, sous la forme de capsules, de granulés, de poudre sur un support pulvérulent ou sous forme d'émulsions buvables.
2. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon la revendication 1, dans lesquelles l'acide  $\alpha$ -linolénique est présent sous forme d'acide libre, de sel d'acide  $\alpha$ -linolénique ou de glycéride d'acide  $\alpha$ -linolénique.
3. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lesquelles l'acide  $\alpha$ -linolénique est présent sous forme d'adsorbat dans un dérivé cellulosique ou dans une cyclodextrine.
4. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, dans lesquelles l'acide gras à cinq double liaisons est l'acide eicosapentaénoïque.
5. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 3, dans lesquelles l'acide gras à six double liaisons est l'acide docosahexaénoïque.
6. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon la revendication 4, dans lesquelles l'acide gras à cinq double liaisons est présent sous forme d'huile de poisson choisie dans le groupe de l'huile de flétan, l'huile de foie de morue, l'huile d'aiglefin, l'huile de thon, l'huile de sardine et l'huile de requin.
7. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon la revendication 5, dans lesquelles l'acide gras à six double liaisons est présent sous forme d'huile de poisson choisie dans le groupe de l'huile de thon et l'huile de sardine



8. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'acide  $\alpha$ -linolénique est présent sous forme d'une huile riche ou concentrée en acide  $\alpha$ -linolénique.
- 5 9. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'acide  $\alpha$ -linolénique est présent sous forme d'huile de pépins de kiwi.
- 10 10. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'acide eicosapentaénoïque est présent à raison de 10 à 20 % de la masse totale.
- 15 11. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'acide docosahexaénoïque est présent à raison de 25 à 35 % de la masse totale.
12. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes qui contiennent en outre de l'acide  $\gamma$ -linolénique..
- 20 13. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 12, qui contiennent de 800 à 1.000 mg d'acide  $\alpha$ -linolénique, de 80 à 120 mg d'acide eicosapentaénoïque et de 250 à 300 mg d'acide docosahexaénoïque, sous la forme de capsules, de granulés, de poudre sur un support pulvérulent ou sous forme d'émulsions buvables.
- 25 14. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes dans lesquelles l'excipient ou le véhicule est une huile neutre qui ne rancit pas choisie dans le groupe formé de l'huile d'amandes, de l'huile d'arachides, de l'huile de graine de coton, de l'huile de maïs, de l'eau additionnée de polysorbate, ou un
- 30 mélange d'eau et d'éthanol additionné de stéarate de polyéthylène glycol.

15. Compositions nutraceutiques ou pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes sous la forme de capsules, de granulés, de poudre sur un support pulvérulent ou sous forme d'émulsions buvables.
- 5 16. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'elles renferment environ 900 mg d'acide  $\alpha$ -linolénique, environ 100 mg d'acide eicosapentaénoïque, environ 270 mg d'acide docosahexaénoïque et environ 115 mg d'acide  $\gamma$ -linolénique, dispersés dans une huile qui ne rancit pas.